

¿ Cómo llegar al DIAGNÓSTICO de VASCULITIS ANCA + ?

Mónica Rodríguez Carballeira

Hospital Universitario MútuaTerrassa

Bilbao, Junio 2009

Criterios diagnósticos

- 1990: *A College of Rheumatology* marca criterios para ‘clasificar’ vasculitis para los estudios. No permite diferenciar entre vasculitis de pequeño vaso y no contempla PAM
- 1994: Conferencia de consenso de *Chapel Hill* que marca criterios ‘clasificatorios’ según tamaño del vaso afectado pero no diagnósticos
- Otras propuestas:
  - *J Autoimmune Dis,2009*. Unificando criterios clínicos e histológicos
  - *Lie JT. Arthritis Rheum 1990*. Primarias secundarias
  - *Clinical Manual for Vasculitis* (Japón, 2002)

Chapel-Hill :*Vasculitis primarias*

- Vasculitis de pequeño vaso (Vasculitis por hipersensibilidad)
  - Púrpura de Shönlein-Henoch
  - Crioglobulinemia mixta esencial
  - Vasculitis urticariforme
  - Angeitis cutánea aislada
- Vasculitis de pequeño-mediano vaso
  - Poliangeitis microscópica
  - Granulomatosis de Wegener
  - Síndrome de Churg-Strauss
- Vasculitis de mediano vaso
  - PAN
  - Kawasaki
- Vasculitis de gran vaso
  - Arteritis de la temporal
  - Takayasu

Vasculitis asociadas a ANCA

Chapel-Hill

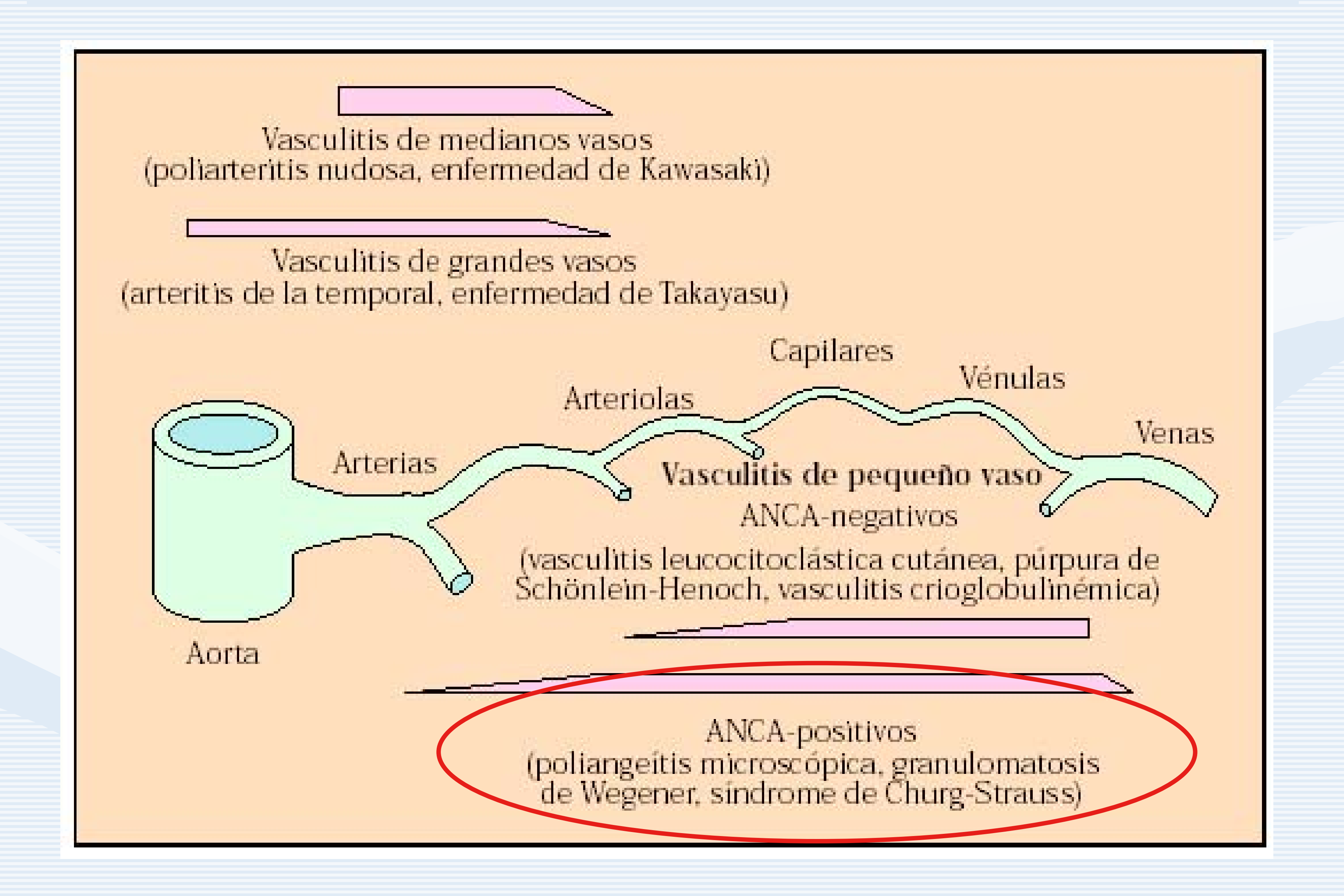
- **Wegener**: inflamación granulomatosa en tracto respiratorio superior y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre con GN necrotizante

> Vasculitis sistémicas primarias más frecuentes en adultos
> Potencialmente muy graves y recurrentes
> Tto: corticoides, inmunosupresores

- S[illegible] mediano calibre asma y eosinofilia

- **PAM**: vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y a veces mediano calibre; GN necrotizante y a veces capilaritis pulmonar

Vasos afectados



Dco. diferencial: vasculitis secundarias

Ag exógenos

– Infecciones
  - Directamente (ej. Rikettsias) o formando émbolos
  - Mediante ICC (p.ej.Endocarditis, VHC, VHB, VIH, cocosG+....)
– Exposición a drogas de abuso / fármacos
– Alérgenos alimentarios: lácteos, gluten

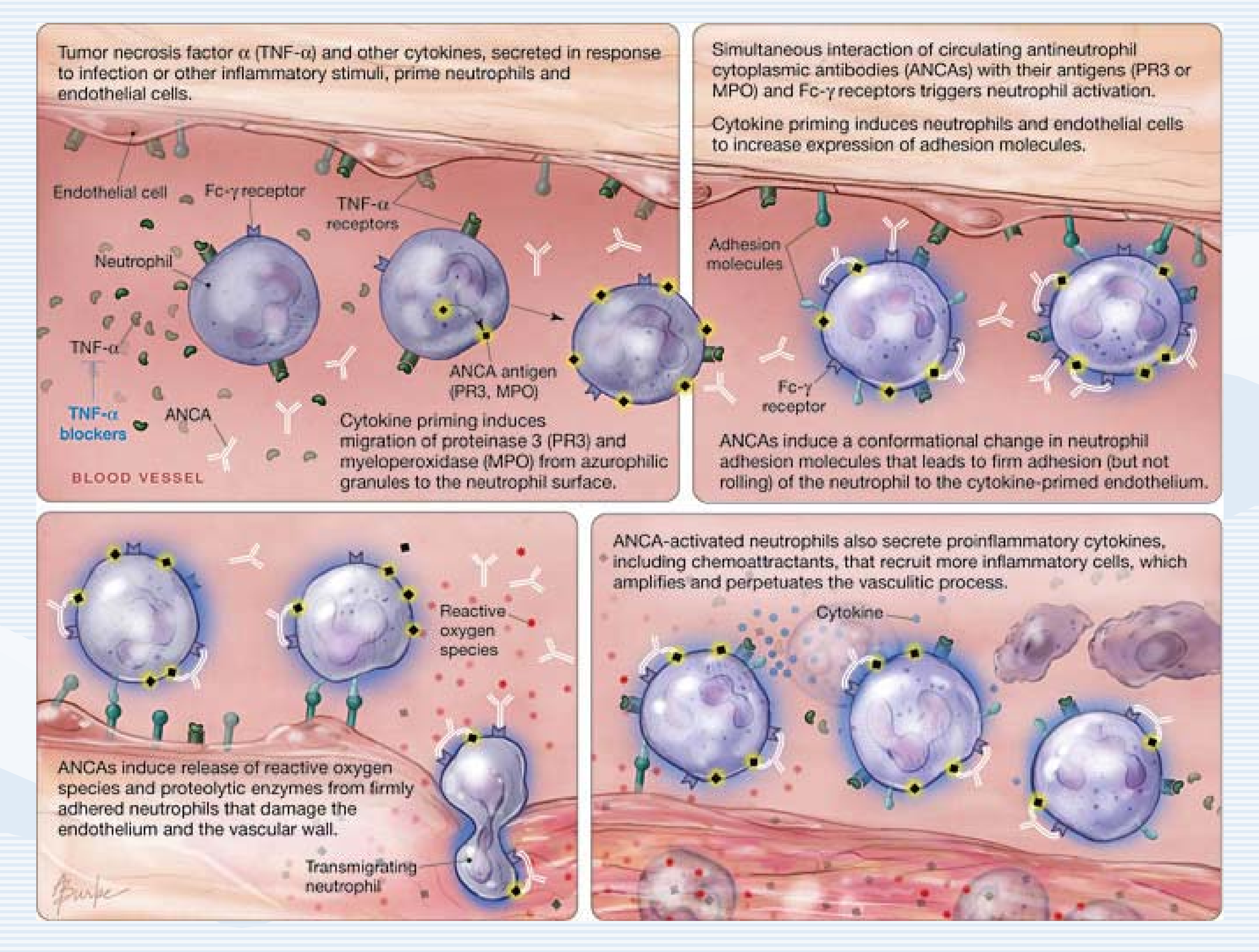
Ag endógenos

– Enf.autoinmunes: LES, EMTC,Sjögren, DM, AR...
– Neoplasias: hematológicas y sólidas
– Enf. Inflamatoria intestinal

Dco. diferencial: no vasculitis

- Enf. Pulmonares:
  - Neumopatías intersticiales
  - Fibrosis pulmonar ideopática
  - Histiocitosis
- Sd. Hipereosinofílicos:
  - Aspergilosis pulmonar alérgica
  - Neumonía eosinófila
  - Sd. Hipereosinofílico primario
  - Parasitosis
- Neoplasias:
  - Linfoproliferativos: linfoma, Castelman, granulomatosis linfomatoide
  - Neoplasia primaria de pulmón (bronquioloalveolar)
- Enfs. Granulomatosas: sarcoidosis, EII
- Sdr. Nefro pulmonares:
  - Enf. por Ac anti membrana basal
  - Hemosiderosis pulmonar ideopática

Fisiopatología



Bosch X. et al. JAMA 2007;

Patrones ANCA

- IFI: cANCA
- ELISA: PR3 → Wegener

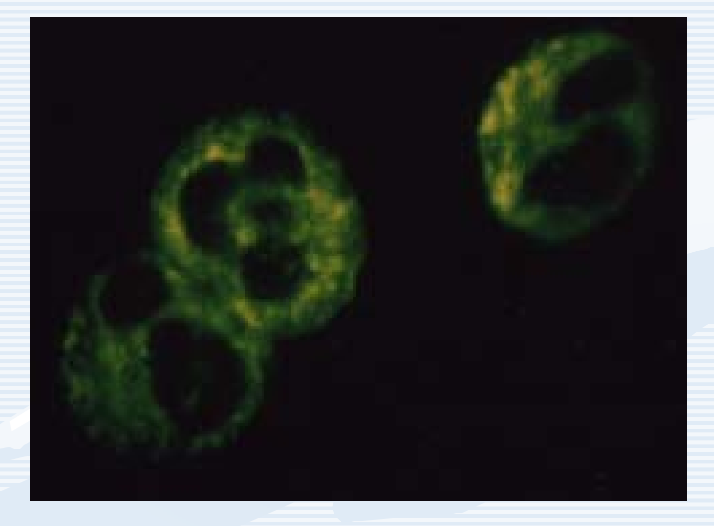
Concordancia entre laboratorios:

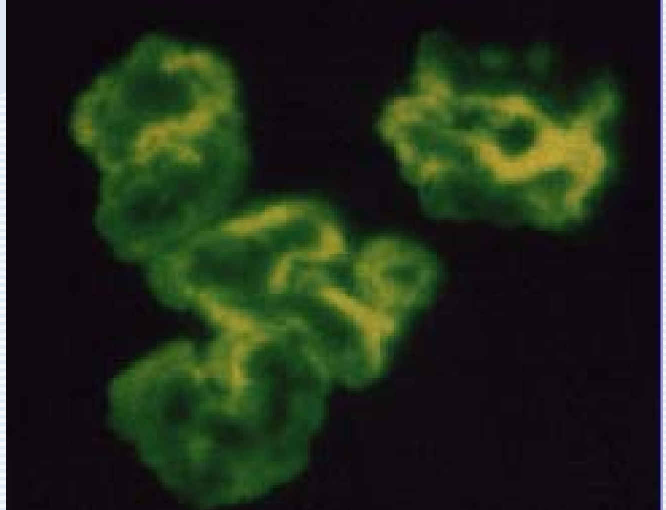
cANCA md 89%(66-100%)
pANCA md 76%(52-88%)
MPO md 100%
PR3 md 89%(82-100%)

Pollock W.J Inmunol Methods 2009.

Vasculitis activa md 94% (91-96%)
Vasculitis tratada md 69% (57-82%)

Trevisin M. Immunopathology 2008.





IFI: poco específico →Cribado: EII, infecciones...
ELISA: más específico

ANCA: valor diagnóstico

	Sensibilidad	Especificidad
Wegener	60-90% PR3 80% MPO 10%	
PAM	70%	
. Colitis ulcerosa **. Crohn** **. Ac anti.Mb** **. Otras EAS** **. Fármacos**	15-30% (PR3/MPO..) 10-40% (MPO) pANCA (elastasa, lactoferrina, lisozima)	

El valor diagnóstico del test es proporcional

a la probabilidad previa de la enfermedad

ANCA: valor pronóstico

- ANCA se correlaciona con peor pronóstico por su asociación con mayor extensión de la enfermedad y elevada tasa de recidiva.
- Elevación antes de brote: 25-50%
- Elevación no se
- Correlación clín
- MPO y GN:
  - EUVAS (200
  - Chen M. Nep

WG con MPO menos severidad que PAM-MPO

Actividad: elevada concordancia entre escalas de :

- BVAS
- BVAS/WG
- PGA
- DEI
- FFS

Merkel PA. Ann Rheum Dis. 2009

Factores pronósticos: edad, FR, % glomérulos normales, lesión crónica y aguda al inicio, afectación renal y pulmonar

EUVAS . J Am Soc Neprol 2006.
Zycinska K. J Physiol Pharmacol 2007.

Conclusiones ANCA

- Su valor predictivo depende de la sospecha clínica → no pedirlos si no la hay
- Hacer IFI-ELISA
- Pueden estar asociados a actividad pero sin clínica no implican decisiones terapéuticas
- Si se positivizan o aumentan→ seguimiento estrecho

Planteamiento

1. Identificar la vasculitis:
   - Confirma diagnóstico
   - Diagnóstico diferencial

PERO:
¿Hay que hacer biopsia?
¿Es siempre posible?
¿Es necesario el diagnóstico específico PAM,WG,SCS?

2. Extensión

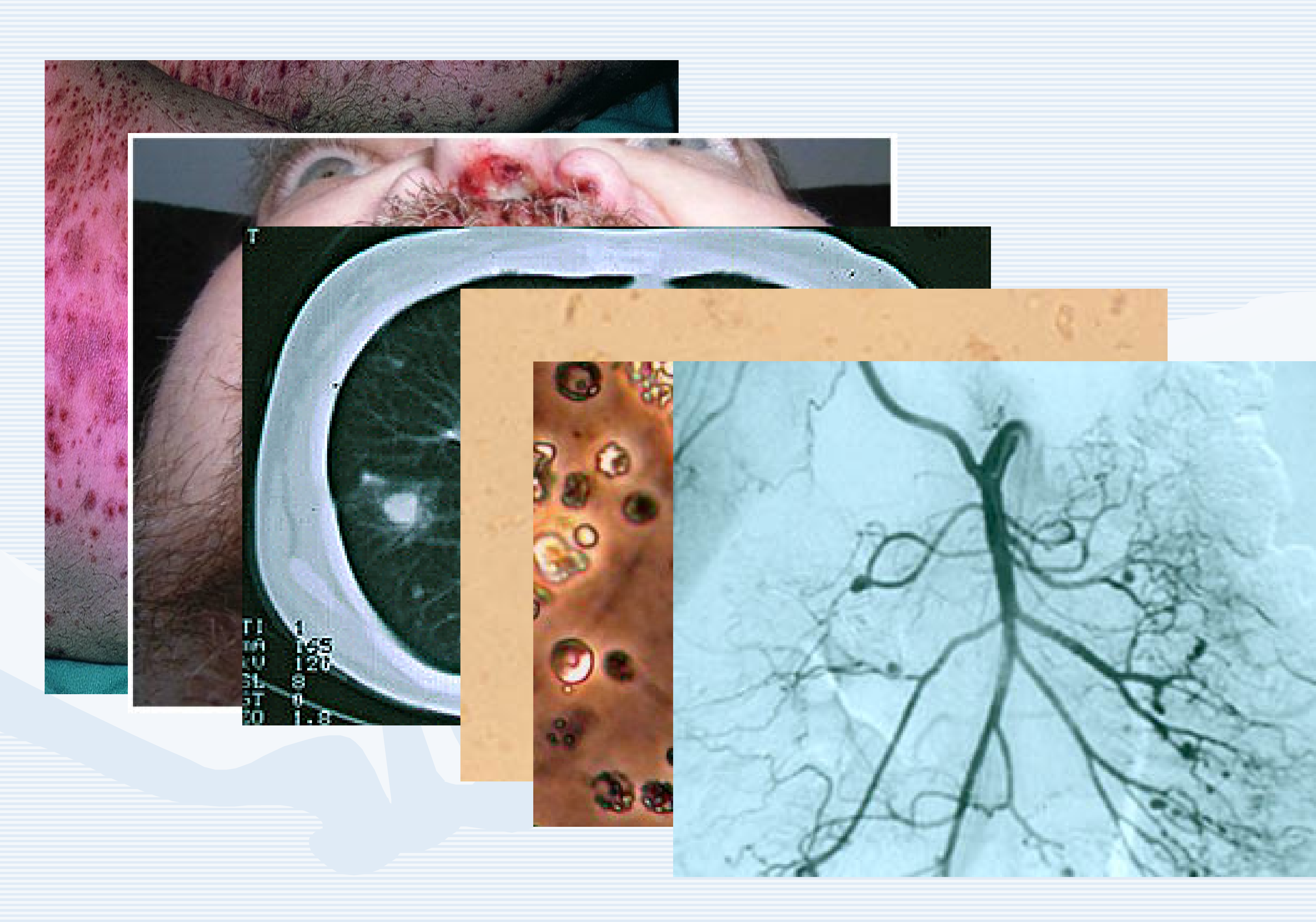
3. Definir estrategia terapéutica y seguimiento

Subgrupos en función de la situación clínica:
- Enf.localizada
- Sistémica inicial
- Generalizada grave

Bosch X. et al. JAMA 2007;298:655-669

Instrumentos

- Anamnesis:
  - Drogas (7-21 días antes)
  - Riesgo VIH, VHB, VHC...
  - Enfs. asociadas: Neoplasia, Conectivopatía, E.I.I., infección
  - Extensión
- Exploración física:
  - Otros procesos
  - Extensión
- Analítica:
  - Hemograma, bioquímica, VSG, proteinograma, coagulación
  - Orina (hematuria, cilindros, proteinuria)
  - Sangre en heces
  - Inmunología: ANCA, ANA, factor reumatoide, crioglobulinas, C3, C4
  - Serologías: VHB, VHC y VIH
- Rx AP de tórax, senos paranasales
- Según sospecha clínica:
  - TAC torácico
  - EMG, biopsia nervio periférico
  - Ecocardiografía, eco-doppler
  - Arteriografía mesentérica
- BIOPSIA


T
1
145
120
8
0
1.8

Perfiles

	Poliangeitis microscópica	Wegener	Churg-Strauss
Pulmón/ORL	10-50%	70-95%	70%
GN	80-100%	50-90%	10-50%
SNP-Corazón	10%	10%	50-70%
Asma/ rinitis	-	-	100/70%
Eosinofília	-	-	+
Granulomas necrotizantes	-	+	+
ANCA	pANCA (MPO) 50-75%	cANCA (PR3) >90%	pANCA 40-70%

* Todas pueden cursar con: Púrpura, fiebre, nefritis, dolor abdominal, neuropatía periférica, mialgias y artralgias

Churg-Strauss (ACR)

- Historia de asma
- Eosinofilia > 10%
- PNP o mononeuropatía
- Infiltrados pulmonares transitorios
- Anormalidades senos paranasales
- Bx eosinófilos extravasculares

≥4 criterios S 85% E 99,7%

Wegener (ACR)

- Inflamación nasal/oral
- Alteraciones en la Rx tórax (parénquima)
- Microhematuria
- Biopsia:Inflamación granulomatosa

Dco ≥ 2 criterios S 88% E 92%

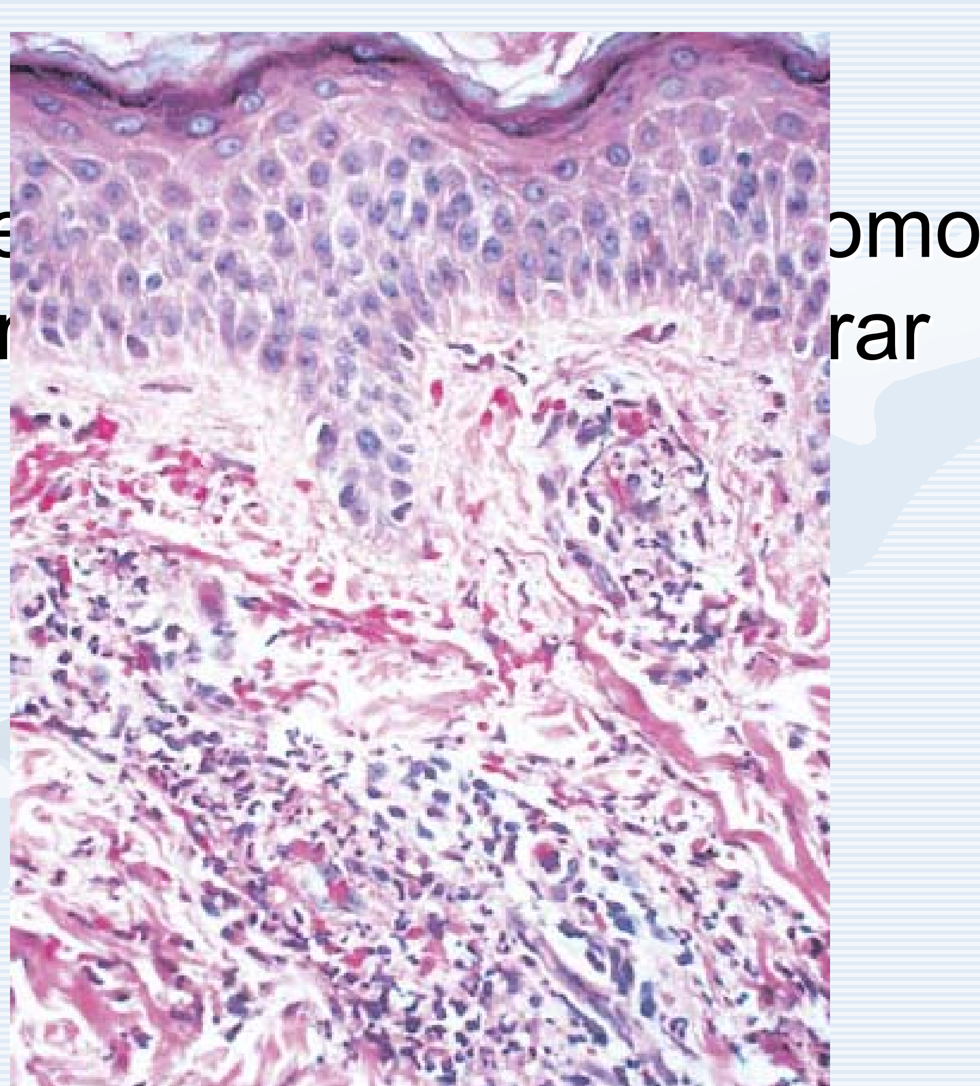
Diagnóstico y biopsia

- El dco. de vasculitis puede ser difícil y la biopsia
  puede ser n
  - pueden se
    requiren ur
  - el tratamie
    mismo un r … co
    debe ser se
- Si la clínica,
  dan el diagr
  afectado cor … e
- PERO: ______________________

•Hallazgos histológicos NO patognomónicos de un sindrome vasculítico concreto.
•Vasculitis de pequeño vaso en piel o vísceras NO implica vasculitis primarias.
•Vasculitis leucocitoclastica cutànea no descarta ni confirma vasculitis de vasos de mayor calibre
•Las vasculitis suelen ser segmentarias: la negatividad de una biopsia NO las descartan
•La biopsia renal no suele diferenciar tipo de vasculitis
•Angiografía: falso +

Biopsia cutánea

- Poco invasiva
- Debe ser lo suficie… …omo para alcanzar derm… …rar tan sólo vasculitis…



Biopsia renal

- Guiada por ecografía
- Anestesia local.
- Ingreso 24h por riesgo de
- Diagnóstico: GN segmen pauci inmune **(IF -)** casi s vasculitis
- Pronóstico (actividad y cronicidad)

EUVAS. J Am Soc Neprol 2006 .

Neumann et al. Nephrol Dial Transplant 2005;20:96-104.

Biopsia renal: diagnóstico, pronóstico

- Marcadores inmunohistoquímicos
  - C5b-9, alpha3beta1, PCR → buena respuesta al tto

Alexsopoulos E. BMC Neprol 2006.

- Metaloproteinasas: MMP-2, MMP-9 TIMP-1 están elevadas en suero pero no reflejan GN

Am J Physiol Renal Physiol 2007.

Biopsia de pulmón

- FBS sólo sirve para valorar:
  - hemorragia alveolar,
  - infección
  - neoplasia
  - afectación endobronquial en sarcoidosis o WG
- Intentar biopsiar lugar el, riñón, senos, ORL
- Videotoracoscopia pa e pulmón: establece dc ar. Menor morbi-mortalid ta

Diagnóstico de PAM

1. Síntomas
   1. GNRP
   2. Hemorragia pulmonar
   3. Otros:púrpura,hemorragia subcutánea o GI, mononeuritis múltiple
2. Histología:

   vasculitis necrotizante +

   cels. inflamatorias perivascular
3. Laboratorio
   1. ANCA-MPO
   2. PCR elevada
   3. Proteinuria, hematuria, alteración función renal

1

3

+

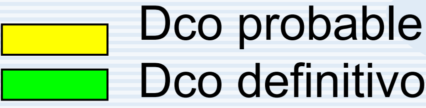
+

≥2

+

+

+



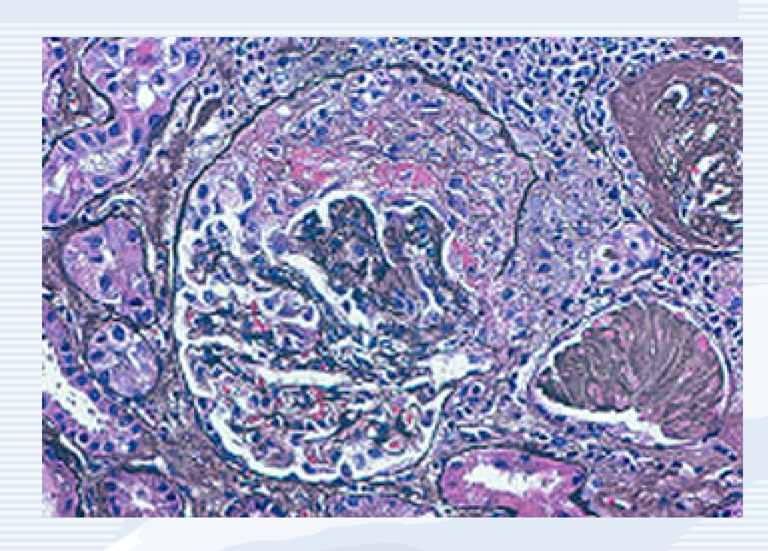
Dco probable

Dco definitivo

PAM



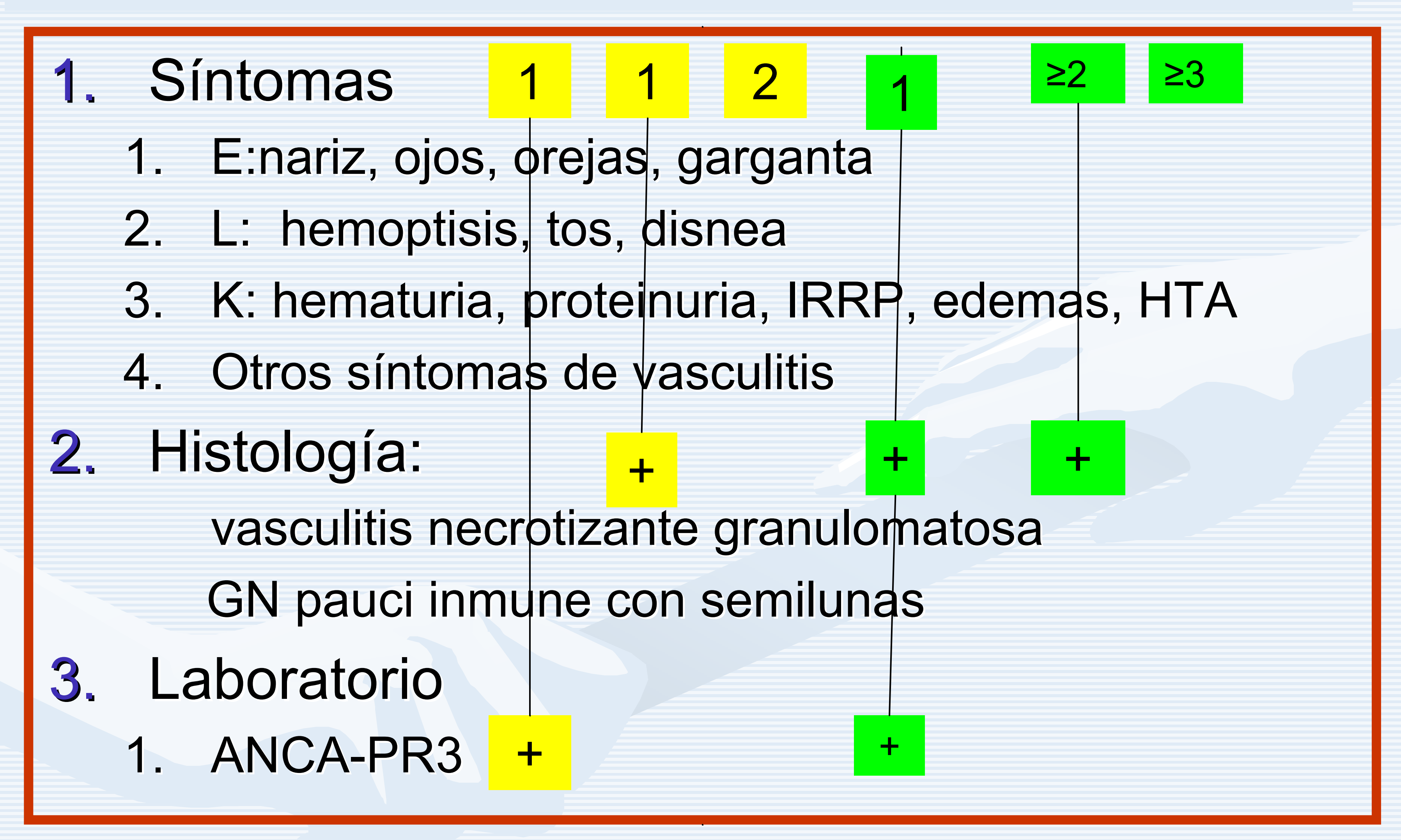
pANCA
MPO







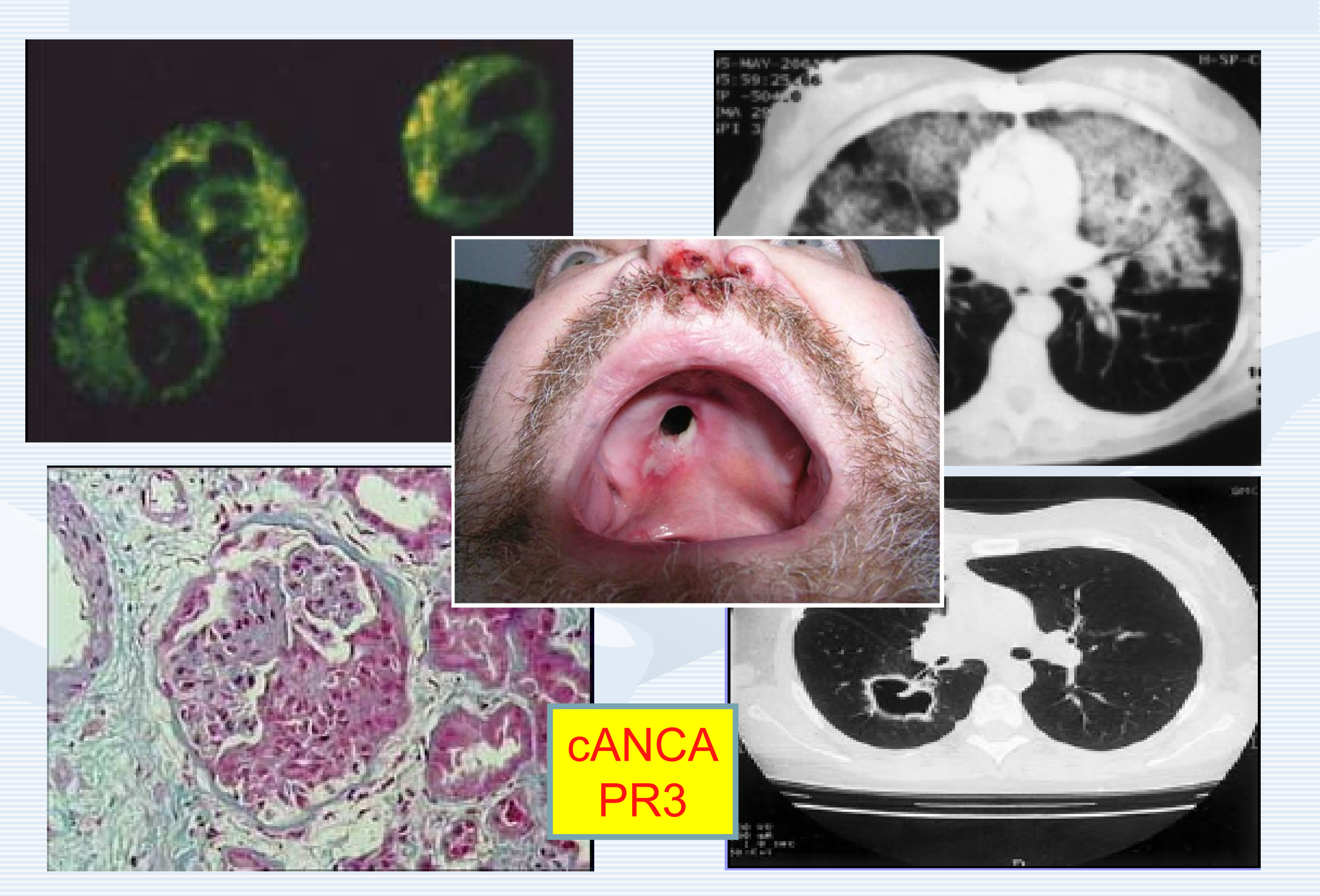
Diagnóstico de Wegener



Dco probable

Dco definitivo

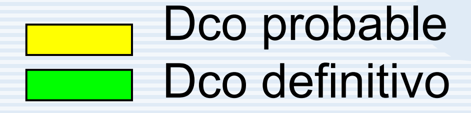
Wegener



Diagnóstico de Churg-Strauss

1. Síntomas
   1. Asma/rinitis
   2. Eosinofilia
   3. Otros síntomas de vasculitis
2. Evolución típica 1→2→3
3. Histología:
   vasculitis necrotizante y eosinófilos
   granulomas perivasculares
4. Laboratorio
   1. ANCA-MPO
   2. PCR elevada
   3. Proteinuria, hematuria, alteración función renal

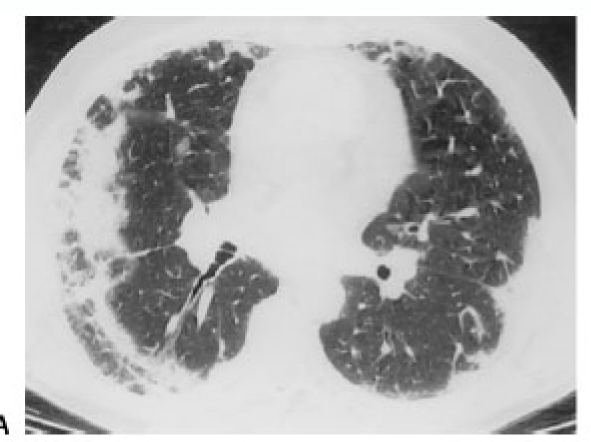
Dco probable		Dco definitivo	
1	3	3	≥1
+		+	+

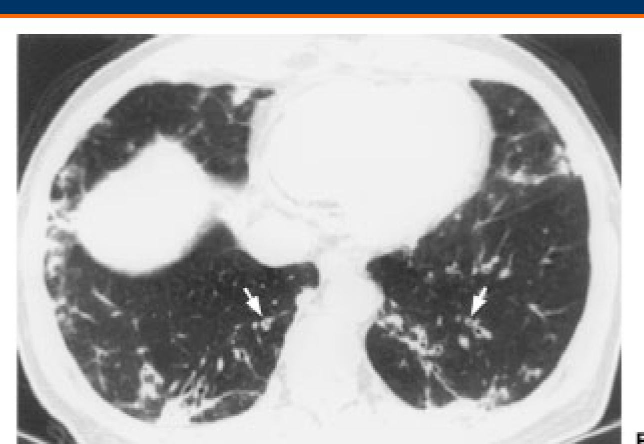


Churg-Strauss

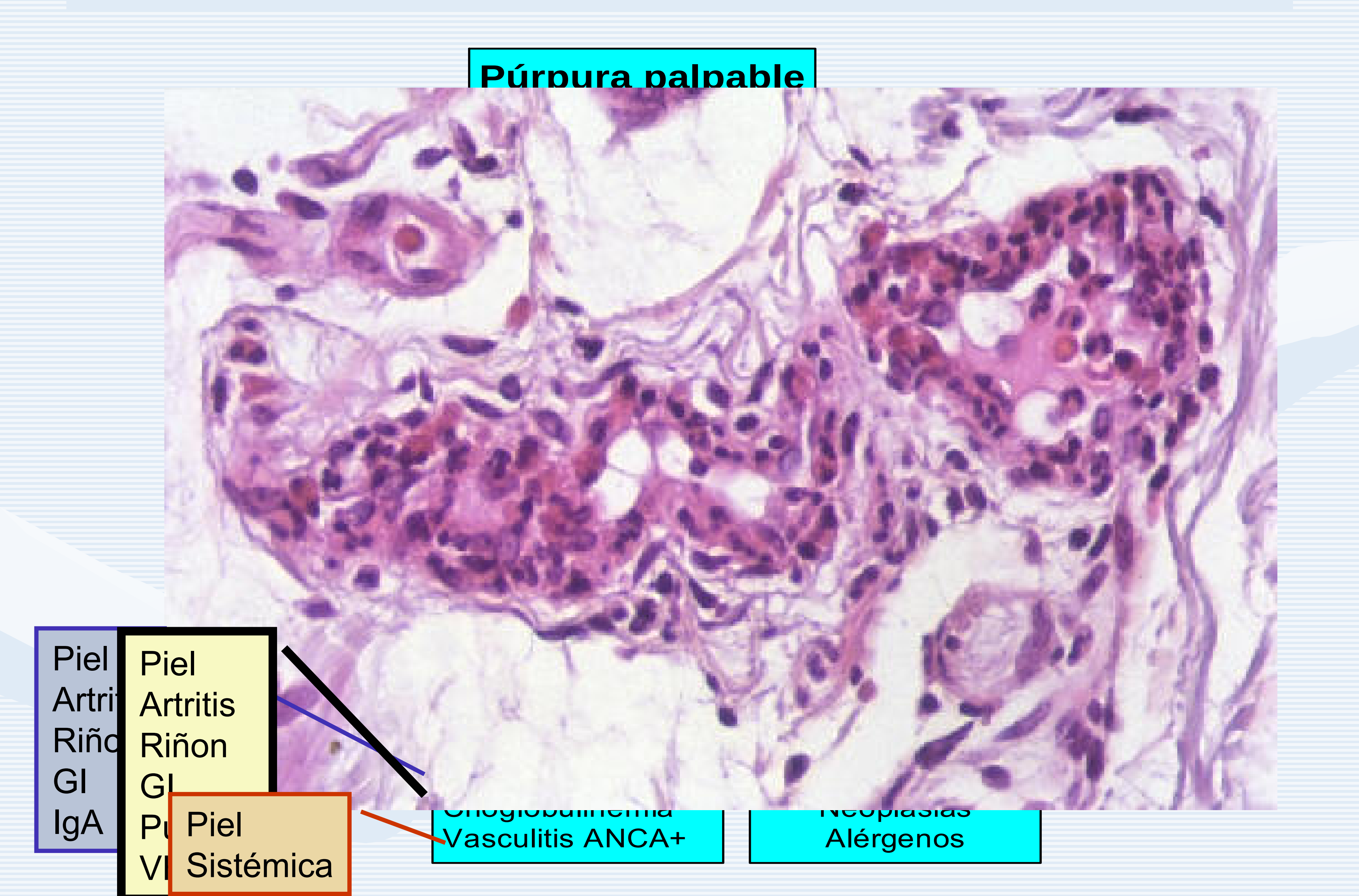
- Asma
- Eosinofilia
- Infiltrados pulmonares
- Granulomas
- Vasculitis pequeño-mediano vaso

cANCA-pANCA





Algoritmo púrpura



Conclusiones

- Los ANCA ayudan al diagn[illegible]o pero su valor en el seg[illegible]do
- Es impor[illegible]amos ante una vasc[illegible]co.dif.
- Es desea[illegible] de histología pero no siempre es posible
- La biopsia tiene limitaciones y no siempre modificará nuestra actitud
- Puede tener valor pronóstico además de diagnóstico

INDIVIDUALIZAR